



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO
PERIODONTITIS: APORTACIONES DE LAS PLANTAS
MEDICINALES EN SU CONTROL

Autor: Andoni Montero Arratibel

Tutor: Paulina Bermejo Benito

Convocatoria: Junio 2017

Índice

1. Resumen:	3
2. Abstract.....	3
3. Introducción y antecedentes:.....	3 a 4
4. Objetivos:.....	4
5. Metodología:.....	4
6. Resultados y discusión:.....	4 a 17
• 6.1. Microbiología y fisiopatología de la Periodontitis:.....	4 a 10
• 6.2. Epidemiología de la Periodontitis:.....	10
• 6.3. Vías de administración de especial interés:.....	10 a 11
• 6.4. Abordaje fitoterapéutico:.....	11 a 17
○ 6.4.1. Curcuma longa:.....	11 a 13
○ 6.4.2. Camellia sinensis:.....	13 a 15
○ 6.4.3. Vaccinium macrocarpon:.....	15 a 17
7. Conclusiones:.....	17 a 18
8. Bibliografía:.....	19 a 20

1. Resumen

La periodontitis es una enfermedad originada por una disbiosis en la cavidad oral. Esta disbiosis lleva a la formación de biofilms y esto a su vez lleva a la activación del sistema inmune. Una vez se da la respuesta por parte del organismo aparecerá la inflamación y el daño tisular, que en última instancia dará lugar a la pérdida de las piezas dentales.

Una interesante alternativa a la terapéutica más convencional reside en el uso de las plantas medicinales. Vemos como algunas de ellas: *Curcuma longa*, *Vaccinium macrocarpon*, etc. Proporcionan tratamientos efectivos y que actúan a varios niveles, tanto sobre la disbiosis como sobre la inflamación y pérdida de hueso. A todo ello se le suma el hecho de que las plantas medicinales son en la mayoría de casos menos agresivas que los principios activos obtenidos por síntesis química

2. Abstract

Periodontitis is a disease caused by dysbiosis in the oral cavity. This dysbiosis leads to the formation of biofilms, turning to immune system activation. Once the body responds, inflammation and tissue damage will appear, leading ultimately to loss of dental pieces.

An interesting alternative to the more conventional therapeutics lies in the use of medicinal plants such as *Curcuma longa*, *Vaccinium macrocarpon*, etc. They provide effective treatments acting at various levels, both on dysbiosis and inflammation as well as on bone loss. Furthermore, medicinal plants are in most cases less nocive than synthetized active principles.

3. Introducción y antecedentes

La periodontitis es una enfermedad que algunos autores estiman afecta a más del 30% de la población mundial⁴, datos referidos a 2015.

Esta enfermedad no solo puede llevar a la pérdida de las piezas dentales, sino que, como indican recientes estudios, podría aumentar el riesgo de padecer otras enfermedades tanto autoinmunes como circulatorias. Aun así, en muchos casos la enfermedad no es tratada y el desenlace es la pérdida total de las piezas dentales.

Durante siglos, las plantas medicinales han sido la principal fuente para la obtención de remedios ante cualquier enfermedad, pero en las últimas décadas hemos asistido al abandono de esta costumbre. Con esto no se quiere decir que el tratamiento con plantas medicinales sea el mejor o deba ser el elegido. Tan solo se pretende señalar que esta es una alternativa sumamente interesante y que, como se menciona anteriormente, presenta ventajas notables.

4. Objetivos

En este trabajo se intentan proponer algunas alternativas al tratamiento habitual con clorhexidina. Dicho tratamiento conlleva asociados algunos efectos negativos, como son la coloración anormal de los dientes, alteración gustativa y erosión de la mucosa oral.

Este además puede considerarse un tratamiento “costoso” que puede llegar a la población, en general, de los países más favorecidos, pero no a la de los menos desarrollados.

Se intentará mostrar la utilidad de algunas plantas medicinales en el tratamiento de la periodontitis, desde un enfoque científico.

5. Metodología

Para realizar este trabajo se ha recurrido a la consulta de diversos artículos científicos en varias bases de datos como MEDLINE (pubmed), a la lectura de los mismos y a una posterior síntesis. También se ha usado Scholar Google y algunas otras webs de interés científico.

6. Resultados y discusión

6.1 Microbiología y fisiopatología de la Periodontitis

La periodontitis es una enfermedad caracterizada por la inflamación de las encías, que puede llevar en última instancia a la pérdida de las piezas dentales.

La periodontitis es una enfermedad de origen multifactorial que comienza debido a una disbiosis en la cavidad oral, seguido de la formación de biofilms. Posteriormente encontramos la respuesta por parte del organismo que se dará por diferentes vías conduciendo a inflamación y más adelante a la pérdida de piezas dentales.



Figura.1: Efectos de la periodontitis en el diente²

El inicio de la enfermedad se debe a, como se ha mencionado anteriormente, una disbiosis en la cavidad oral. No está claro qué microorganismos son los implicados. No siempre intervienen los mismos, no se debe a una combinación única e incluso en la misma cavidad oral unas piezas dentales pueden verse afectadas y otras no.

Hasta hace algunos años, el estudio de la microflora de la cavidad oral para poder dilucidar que microorganismos son los responsables, solo podía hacerse por cultivo de los mismos, con las limitaciones que ello implica. Los avances tecnológicos y científicos han hecho posible el empleo de otras técnicas más adecuadas y sobretodo menos limitadas.

Los resultados de los análisis de los biofilms presentes en casos de periodontitis muestran que *Porphyromonas gingivalis* y *Treponema denticola* o *Porphyromonas gingivalis* y *Streptococcus oralis* suelen ser las especies que predominan en los mismos.

El polisacárido de la pared de *Porphyromonas gingivalis* es capaz de exacerbar la respuesta inflamatoria por parte de los fibroblastos de la cavidad oral¹.

Los estudios también muestran cómo algunos virus como *Cytomegalovirus*, *Herpesvirus* y *Virus Epstein Barr* pueden actuar de manera sinérgica con la microflora presente en el

biofilm. El caso más claro es el de *Cytomegalovirus* y su sinergismo con *Porphyromonas gingivalis*, la presencia de ambos aumenta el riesgo de periodontitis. En caso de que *Cytomegalovirus* se encuentre activo aumenta el número de *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* en las células infectadas por el virus, la infección vírica aumenta el tropismo del microorganismo por esas células. También se encuentran anticuerpos contra *Herpesvirus* en el fluido crevicular gingival, pudiendo correlacionar su presencia con el daño en la encía.

El hecho de que en casos de periodontitis agresiva el número de copias del *Virus Epstein Barr* y del *Cytomegalovirus* aumente sustancialmente, apunta a que estos virus no actúan como meros espectadores, si no que toman parte activa en la infección. El papel de los virus en la enfermedad no es tan notable ni vital como si lo es la disbiosis y la formación de biofilms, pero sí desarrolla un papel importante.

Para que se dé la evolución a periodontitis es necesaria una respuesta exacerbada por parte del sistema inmune a la disbiosis. En esta respuesta se ven implicadas tanto las células de la inmunidad innata como las de la específica.

La primera línea de defensa ante una agresión microbiológica la componen las células de la inmunidad innata. En esta respuesta se ven implicados los Receptores de Reconocimiento de patrones (PPRs) que se unen a los Patrones Moleculares Asociados a Patógenos (PAMPs).

Dentro de los PRRs destaca el receptor de tipo Toll. Este receptor tiene un papel fundamental en el desarrollo del proceso inflamatorio ya que es capaz de reconocer el lipopolisacárido de las bacterias gram – dando lugar a la producción de citocinas proinflamatorias. La estimulación permanente de estos receptores puede llevar a inflamación crónica y destrucción de tejidos.

Las células epiteliales, los fibroblastos y las células del sistema inmune secretarán Interleucina-8 (IL-8) como respuesta a la inflamación. Los neutrófilos debido a su quimiotaxismo por la IL-8 no tardarán en migrar al sitio inflamado agravando dicha inflamación. Estos neutrófilos poseen en su citoplasma enzimas capaces de degradar los propios tejidos del hospedador.

El polisacárido de la pared de las bacterias gram – también puede dar lugar a la activación del complemento por la vía alternativa, lo cual vuelve a desembocar en inflamación y daño tisular.

Los mecanismos de la inmunidad adquirida o específica dependen en gran medida de las células de la inmunidad innata, especialmente en la presentación y reconocimiento de antígenos. Los principales encargados de la presentación antigénica son las células dendríticas, aunque no son las únicas.

Tras la presentación de antígenos a los linfocitos T, estos se diferenciarán en linfocitos T CD4+. De los linfocitos T CD4+, los Th1 se relacionan con procesos inflamatorios y daño tisular. Los Th2, por el contrario, se asocian a una disminución de la inflamación, con efecto protector. Los Th17 también están asociados a procesos inflamatorios y autoinmunes con daño óseo¹.

La presencia de Interleucina-12 (IL-12) e interferón gamma favorecen el desarrollo de los linfocitos Th1. Los linfocitos Th1 secretan citocinas proinflamatorias que ayudan a establecer el cuadro de inflamación típico de la periodontitis. Otra función del interferón gamma es la degradación de RANK (Receptor Activator of Nuclear FactorKB), relacionado con los procesos de reparación ósea, por tanto, este interferón gamma impide la reparación del tejido óseo.

Cytokines & Periodontal Disease

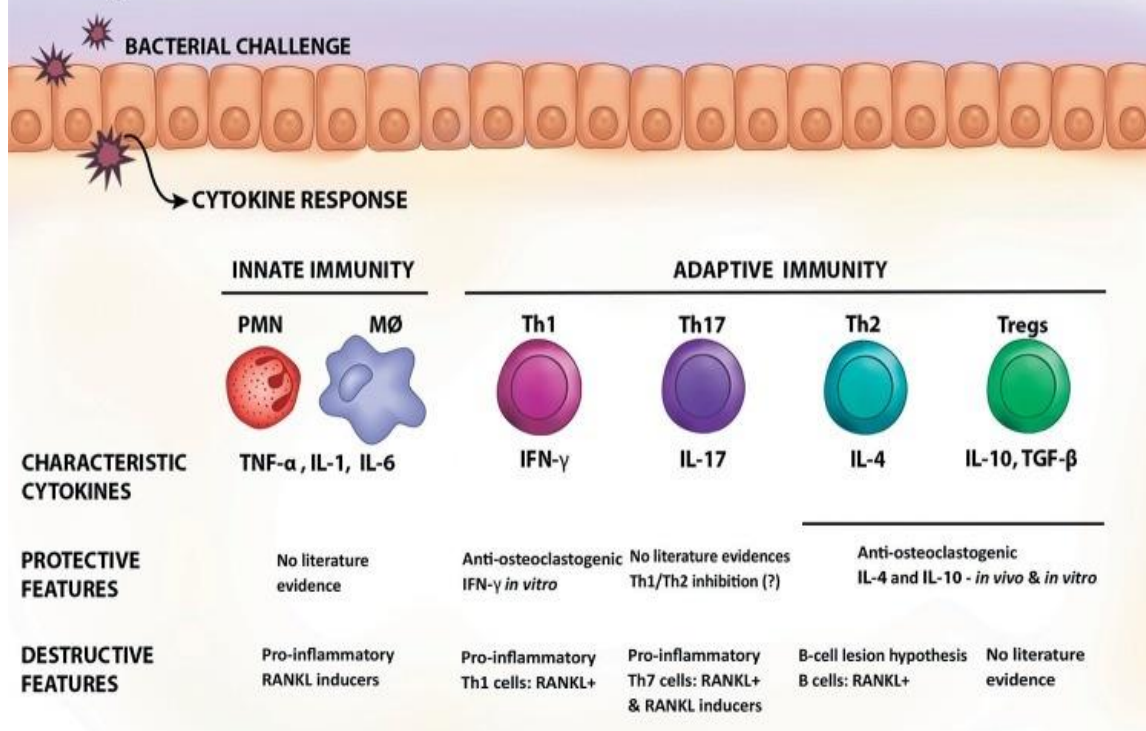


Figura.2: Citocinas y periodontitis³

La formación de linfocitos Th2 se ve favorecida por la Interleucina-4 (IL-4). Esta IL-4 también inhibe la producción de interferón gamma y de citocinas proinflamatorias, por tanto, se asocia con la disminución del proceso inflamatorio.

Los linfocitos Th17 se relacionan con la producción de Interleucina-17 (IL-17), que lleva a su vez a la producción de citocinas proinflamatorias, también se relaciona con un aumento de la expresión de los receptores tipo Toll en la zona afectada. Este aumento de receptores tipo Toll, como se ha visto anteriormente, conlleva un agravamiento del proceso inflamatorio.

La actuación de la inmunidad específica también lleva a la activación del complemento por la vía clásica, lo que dará lugar a inflamación y daño tisular.

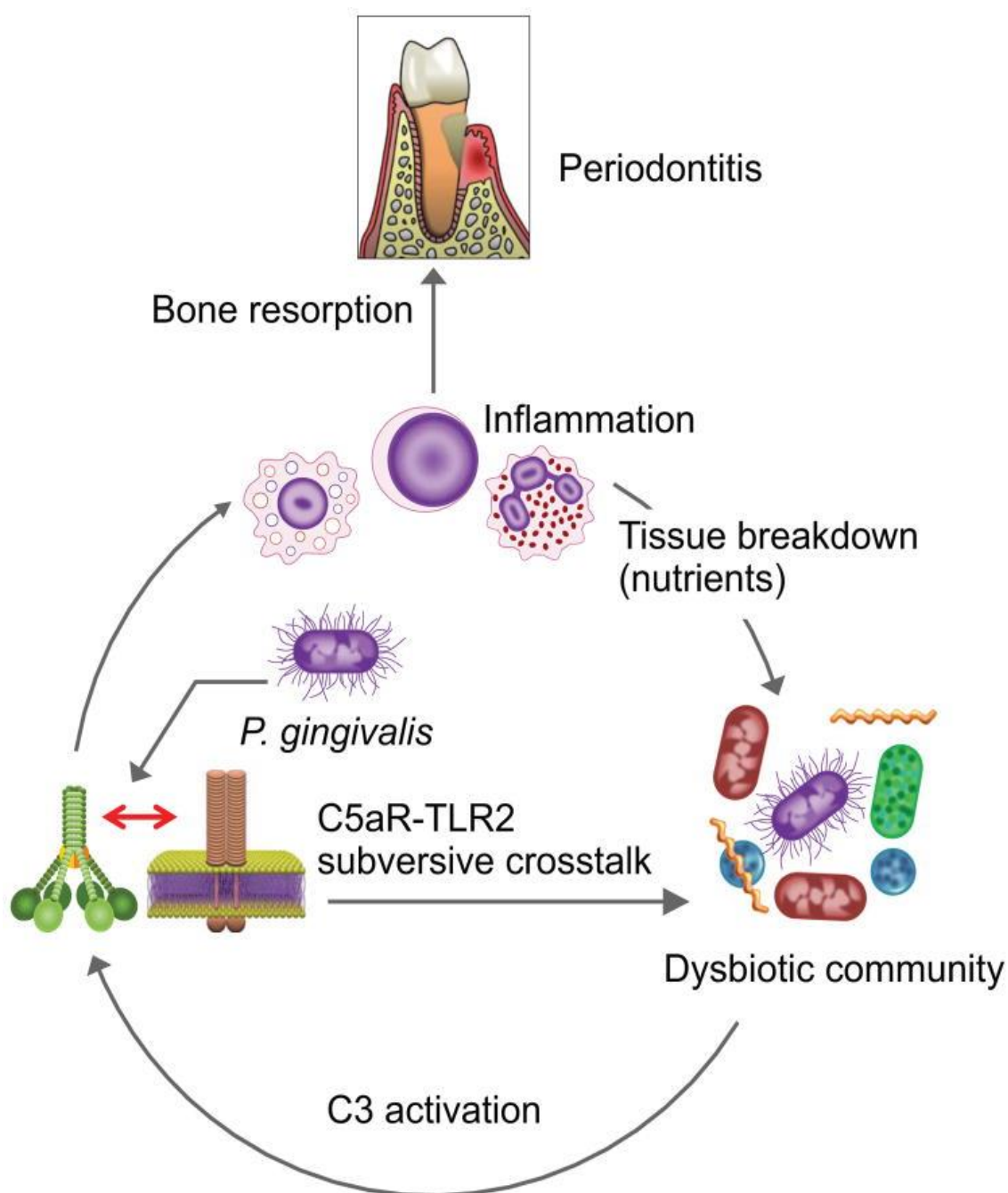


Figura. 3: Periodontitis, disbiosis, activación del complemento e inflamación²

Destaca también la acción de la Ciclooxygenasa-2 (COX-2). La COX-2 es una enzima que aparece en tejidos dañados. Esta enzima cataliza la transformación del ácido araquidónico en prostaglandinas, que darán lugar a inflamación y daño tisular.

En esta enfermedad los niveles de especies reactivas de oxígenos (ROS) se ven aumentados. Cuanto mayor es la inflamación, mayor es la peroxidación lipídica y mayor

el daño tisular³. Este aumento de ROS viene de la estimulación y migración de neutrófilos a la zona inflamada, también de sustancias provenientes de los microorganismos presentes en el biofilm y especialmente de la producción de anión superóxido debido a la interacción de los neutrófilos con las bacterias del biofilm.

6.2 Epidemiología de la Periodontitis

En el caso de la prevalencia de periodontitis, entendiendo prevalencia como el número de personas que padecen una patología en un momento dado referida al total de la población y expresada en tanto por ciento, el “Centers for Disease Control and Prevention (CDC) de EEUU” estima que entre un 30 y un 45% de los adultos que viven en un país desarrollado padecen la enfermedad y que esta además compromete la integridad de sus piezas dentales, datos referidos a 2015. Algunos autores estiman que afecta al 90% de la población mundial⁴.

También señala cómo la patología es más común en fumadores y personas que mantienen una higiene oral pobre, y cómo la enfermedad es menos frecuente en adolescentes y adultos jóvenes, pero que en estos casos la situación suele ser más grave. El grupo más prevalente es el de los adultos y ancianos, observando un mayor número de casos en aquellos grupos de edad más avanzada.

6.3 Vías de administración de especial interés

La principal vía de administración para el tratamiento de estas enfermedades es la vía bucal, de esta forma se evitan efectos sistémicos, dándose un efecto más bien local.

La mucosa de la boca es especial pues la protege de manera que impide el acceso de sustancias extrañas. Su epitelio es queratinizado. La capa de queratina es más permeable que la piel por lo que está continuamente humedecida por mucus y saliva, por lo que permite la posibilidad de obtener un efecto local o sistémico.

La acción local tiene como objetivo prevenir o corregir infecciones bucofaríngeas (anestésicos locales, antisépticos, desinfectantes...). Suelen usarse formas farmacéuticas tanto líquidas como sólidas. Los comprimidos suelen colocarse sobre la lengua y en contacto con el velo del paladar (totalmente queratinizado) buscando que el comprimido se disuelva en la boca y actúe a ese nivel, las dosis suelen ser altas para

compensar un tiempo de permanencia corto. Lo mismo ocurre con los colutorios que dan concentraciones altas durante tiempos cortos.

6.4 Abordaje Fitoterapéutico

6.4.1 *Curcuma longa*

Cúrcuma longa es la planta conocida como cúrcuma, planta herbácea de hasta 150cm. Pertenece a la familia Zingiberaceae y crece en climas tropicales.

Esta planta se ha venido utilizando desde tiempos ancestrales, estando muy presente en la medicina ayurvédica y en menor medida en la medicina tradicional china.

Los usos que se le han dado son principalmente los de tónico digestivo, colerético y carminativo. También se ha usado vía tópica para el tratamiento de inflamaciones, eccemas...

La droga son los rizomas escaldados y secos. Las especies de cúrcuma usadas en terapéutica son: *Curcuma longa*, *Curcuma doméstica* y *Curcuma aromatica*.

Sus preparaciones deben contener al menos un 3% de curcumina y no menos de un 3% de aceite esencial, calculado en peso seco.

Llama especialmente la atención la curcumina, la cual muestra acción antiinflamatoria, antioxidante, antimicrobiana, inmunoestimulante, antiséptica y antimutagénica⁴.

La curcumina se extrae de los rizomas secos y se la considera una molécula segura⁶.



Figura. 4: *Curcuma longa* [Fuente: Explore Curcuma]

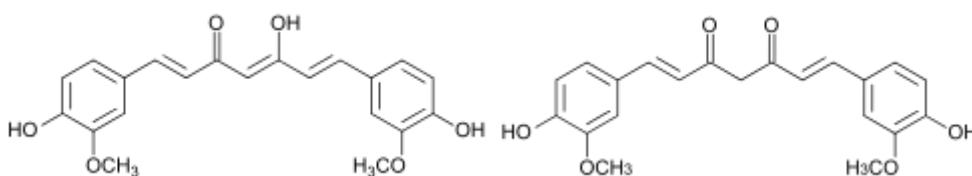


Figura. 5: Estructura química de la curcuima, tautomería ceto-enol⁶

La curcumina actúa como agente antiinflamatorio debido a que reduce los niveles de mediadores de la inflamación producidos por el proceso periodóntico. También facilita el proceso de curación por dar un aumento del crecimiento celular. Tiene además la capacidad de inhibir la adhesión de *Streptococcus mutans* a la superficie dental⁴.

Entre los principales inconvenientes del tratamiento con curcumina destaca su baja biodisponibilidad, permeabilidad y su degradación hidrolítica. Por ello se están desarrollando formulaciones que aumentan el tiempo de contacto con la mucosa bucal para de esta manera compensar dichos inconvenientes⁴.

En estas formulaciones se han usado polímeros mucoadhesivos como son: carbopol, hidroxipropil celulosa, polivinilpirrolidina...

Un estudio realizado con estos polímeros y una concentración del 2% de curcumina dio lugar a los siguientes resultados:

Figura. 6: Comparación entre grupos control y grupo tratado con curcumina⁴

	PD		Bleeding index		PI	
	Baseline	1 Month	Baseline	1 Month	Baseline	1 Month
Control						
Min-Max	5.0-8.0	5.0-6.0	1.0-3.0	0.0-2.0	1.0-3.0	0.0-1.0
Mean \pm SD	6.50 \pm 0.97	5.50 \pm 0.53	2.20 \pm 0.63	1.20 \pm 0.79	2.10 \pm 0.74	0.70 \pm 0.48
Median	7.0	5.50	2.0	1.0	2.0	1.0
Cases						
Min-Max	5.0-9.0	3.0-6.0	2.0-3.0	0.0-1.0	1.0-3.0	0.0-1.0
Mean \pm SD	6.70 \pm 1.25	4.40 \pm 0.97	2.66 \pm 0.47	0.38 \pm 0.46	2.10 \pm 0.74	0.40 \pm 0.52
Median	7.0	4.50	3.0	0.20	2.0	0.0

Podemos observar cómo se da una gran mejoría en el grupo tratado con curcumina frente al grupo control.

Se ha demostrado que la curcumina es capaz de inhibir la activación de NF-KB además de su expresión genética, también inhibe la acción de metaloproteasas y dificulta la pérdida de hueso⁶.

La curcumina es un polifenol con actividad antioxidante, antitumoral y antiinflamatoria. La comisión E y la EMEA le reconocen una acción antiinflamatoria clara. La actividad antiinflamatoria de la curcumina se debe a su acción inhibitoria en la producción de citocinas proinflamatorias como son la IL-1, TNF- α ... también reduce la síntesis de NO. La curcumina además promueve la diferenciación de los linfocitos en Th-2 en detrimento de los Th-1 y disminuye la producción de IL-17, ambas acciones le otorgan la capacidad moduladora en enfermedades autoinmunes⁷.

6.4.2 *Camellia sinensis*

La droga en esta planta son las hojas desecadas. El aspecto de las mismas varía a lo largo de su ciclo vital.

Es una planta originaria de los bosques húmedos del sudeste asiático. Encontramos diferentes tipos de preparaciones según las hojas se hayan fermentado más o menos.

De menos a más fermentados: té blanco (solo se usan las yemas), té verde, té negro y té rojo.

Durante la fermentación tiene lugar una alteración en la composición de las hojas que se evidencia con un cambio en las características organolépticas de las mismas. Es destacable el contenido en cafeína que va del 2 al 4% y se mantiene inalterada durante todo el proceso.

La EMA considera que el té verde se prepara a partir de las hojas de *Camellia sinensis*, tratadas de tal forma que se evite la oxidación de las mismas por la acción de las catequinas. Las enzimas se inactivan por acción del calor¹². La infusión de la planta tiene un color amarillento y, según aumenta el grado de fermentación, se oscurece progresivamente.

Inicialmente estas infusiones se elaboraban con hojas no fermentadas, era un uso medicinal, muy presente en la medicina tradicional china. Con el paso del tiempo esta infusión pasó a ser más propia de un consumo social. El contacto de Oriente y Occidente

hizo que los ingleses empezarán a consumir el té como bebida social, trayendo este hábito a Europa.

Se ha observado cómo el extracto alcohólico de las hojas de té verde al 5% usado en enjuague bucal ayuda a combatir la periodontitis. También encontramos preparaciones de dentífricos que incluyen flavonoides provenientes de estas hojas de té verde¹⁰.

Esta acción beneficiosa se debe a un mecanismo de acción más bien complejo. Hay acción antiinflamatoria debida a la disminución en la producción de IL-1 y TNF- α y también de IL-6. De esta forma también se disminuye la pérdida de hueso¹¹.

La gran cantidad de polifenoles lleva también a un efecto antimicrobiano que ayuda a combatir la disbiosis¹¹. Aunque la acción primordial y por la que es importante el uso de variedades de té no fermentadas es debido a su poder antioxidante. Como se veía anteriormente, el contenido en taninos en estas hojas es alto, lo que resulta útil en una enfermedad como la periodontitis donde el daño producido por ROS es notable.

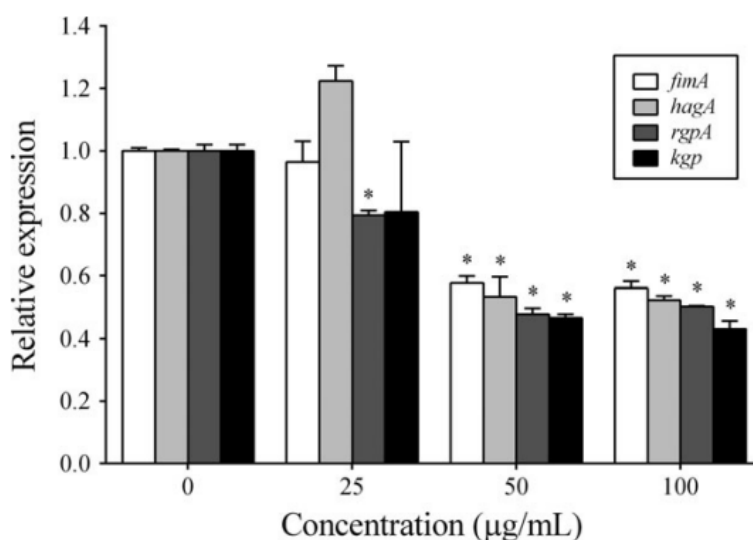
Por tanto, el té verde actúa a varios niveles: acción antiinflamatoria, disminución en la pérdida de hueso, efecto antimicrobiano y especialmente antioxidante.

Por su parte el té negro también presenta aportaciones de interés en el control de la periodontitis. Se ha visto como es capaz de inhibir la expresión de genes de *Porphyromonas gingivalis* que codifican factores de virulencia. Las teaflavinas del té negro reducen la secreción de IL-1, IL-6 y de metaloproteasas, reduce la activación de macrófagos por parte de *P. gingivalis*⁸.

El té negro es el más consumido y se caracteriza por la presencia de teaflavina y tearubigina. Se forman durante el proceso de fermentación.

Un estudio realizado con una solución preparada con 20 mg de té negro por cada ml de etanol mostró los siguientes resultados:

Figura. 7: Efecto de las teaflavinas en la expresión genes *fimA*, *hagA* y *kgp* en *P. gingivalis*⁸



Puede verse como la expresión de estos genes se ve disminuida y por tanto también disminuirán los factores de virulencia. Todo ello lleva a que no se dé una respuesta exacerbada por parte del hospedador, disminuyendo la agresividad del proceso inflamatorio.

En definitiva, ambas presentaciones de té, las fermentadas y las no fermentadas, son de interés en el control de la periodontitis.

6.4.3 *Vaccinium macrocarpon*

Vaccinium macrocarpon, conocido como arándano rojo, es una especie vegetal originaria del norte de Europa, América y Asia.

La droga son los frutos, tipo baya de un color negro-azul-rojo y de sabor agri dulce.

Dentro de su composición química, podemos encontrar proantocianidinas, heterósidos de flavonoles como son la myricertina y quercetina, vitaminas A, C y K, carotenos, luteolina, zeaxantina, ácidos orgánicos como el clorogénico y benzoico¹⁴.



Figura. 8: *Vaccinium macrocarpon* [Fuente: HerbGuide]

A día de hoy se le reconocen al *Vaccinium macrocarpon*, acción terapéutica en las infecciones de las vías urinarias por *Escherichia coli*, acción antioxidante e incluso antidiabética. A todo ello se le suma la utilidad que han demostrado varios estudios en el tratamiento de la periodontitis.

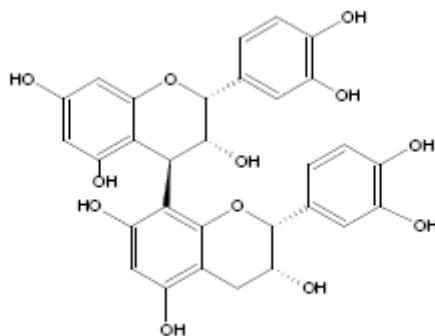


Figura. 9: Proantocianidinas, estructura química¹³

Vaccinium macrocarpon disminuye la adhesión de *S.mutans*, llegando a reducir hasta en un 85% la cantidad de placa¹³. Lo consigue actuando sobre los polisacáridos producidos por el microorganismo. También actúa en las interacciones hidrofóbicas que permiten la unión a la superficie dental, siendo especialmente importante en los primeros estadíos en los que se implanta la disbiosis. Esto lo consigue reduciendo la hidrofobicidad. También es capaz de disminuir la producción de ácido por *S.mutans* así como el establecimiento de uniones gluco-proteicas.

También es capaz de inhibir la formación del biofilm sin afectar ni al crecimiento ni a la viabilidad de las bacterias¹³. Es capaz de inhibir la unión de *P. gingivalis* a varios tipos de proteínas como son el colágeno y el fibrinógeno tipo I. Al prevenir y dificultar la colonización por parte de patógenos sin actuar de forma directa sobre la viabilidad de los mismos se evita la aparición de resistencias¹³.

Se encuentran además propiedades antiinflamatorias. Se ha observado como los polifenoles del arándano rojo pueden inhibir la producción de citocinas, como la IL-1, IL-6 y TNF α . Otra de las acciones que lleva a un efecto antiinflamatorio es la de reducir la expresión de la COX-2, reduciendo a su vez la producción de PGE2¹³.

Uno de los principales motivos que pueden llevar a la pérdida de las piezas dentales en la periodontitis es la acción de las metaloproteasas. Se ha podido observar como los polifenoles del arándano rojo son capaces de actuar tanto sobre los macrófagos como sobre los fibroblastos disminuyendo la expresión de genes implicados en la producción de metaloproteasas.

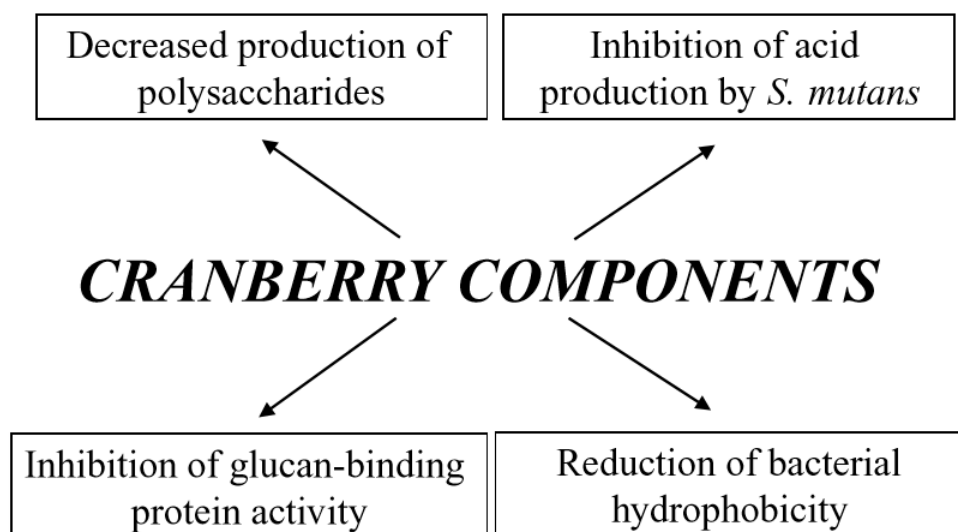


Figura. 10: Propiedades de *Vaccinium macrocarpon* en el control de la periodontitis¹⁴

7. Conclusiones

La periodontitis es una enfermedad compleja, iniciada con una disbiosis y seguida de la formación de biofilms con la posterior respuesta por parte del hospedador con inflamación y, en última instancia, la pérdida de las piezas dentales.

La revisión bibliográfica realizada nos permite observar como algunas plantas medicinales tienen una interesante aplicación en el control de la misma, siendo capaces de revertir el proceso inflamatorio y combatir la disbiosis. Además, podemos ver como en la mayoría de casos estas alternativas presentan menos efectos adversos que los tratamientos más convencionales.

En ocasiones no ha resultado fácil encontrar estudios sobre algunas de estas plantas, son escasos en comparación con los estudios que versan sobre fármacos de síntesis. A pesar de ello, los que se han realizado muestran la efectividad de estas plantas

medicinales, haciéndonos reflexionar sobre el decaimiento de su uso en las últimas décadas y la importancia de recuperarlo.

8. Bibliografía

1. Bostanci N, Bao K. Contribution of proteomics to our understanding of periodontal inflammation. *Proteomics Journal*. 2016; 17 (1): 15-18.
2. Tsai CC, Chen HS, Chen SL, Ho YP, Ho KY, Wu YM, Hung CC. Lipid peroxidation: a possible role in the induction and progression of chronic periodontitis. *Journal of periodontal research*. 2005; 40 (5): 378-384.
3. Lazar L, Loghin A, Bud ES, Cerghizan D, Horvath E, Nagy E. Cyclooxygenase-2 and matrix metalloproteinase-9 expressions correlate with tissue inflammation degree in periodontal disease. *Romanian Journal of Morphology and Embriology*. 2015; 56 (4): 1141-1146.
4. Maha M, Nasra A, Heba M, Khiri H, Hazzah A, Ossama Y. Formulation, in-vitro characterization and clinical evaluation of curcumin in-situ gel for treatment of periodontitis. *Drugs Delivery*. 2015; 24 (1): 133-142.
5. Elburki MS, Moore D, Terezakis N, Zhang Y, Lee H, Jhonson F, Glob L. A novel chemically modified curcumin reduces inflammation-mediated connective tissue breakdown in a rat model of diabetes: periodontal and systemic effects. *Journal of Periodontal Research*. 2017; 52 (2): 186-200.
6. Elburki MS, Rossa C, Morgana R, Guimares-Stabili H, Lee M, Curylofo-Zotti A. A chemically modified curcumin (CMC 2.24) inhibits Nuclear Factor KB activation and inflammatory bone loss in murine and diabetes-associated natural periodontitis. *Cross Mark*;17 (4): 2017.
7. Committee On Herbal Medicinal Products [Internet] Londres, 12 noviembre 2009 [Citado 20 abril 2017]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_HMPA_assessment_report/2010/02/WC500070700.pdf
8. Ben Lagha A, Grenier D. Black tea theaflavins attenuate *Porphyromonas gingivalis* virulence properties, modulate gingival keratinocyte tight junction integrity and exert anti-inflammatory activity. *Journal of Periodontal Research*. 2016; 52 (3): 20-39.
9. Jenabian N, Moghadamnia A, Karami E, Bejeh P. The effect of *Camellia sinensis* (Green tea) mouthwash on plaque-induced gingivitis: a single-blinded

- randomized controlled clinical trial. *Jornal of Pharmaceutical Science*. 2012; 20 (1): 20-39.
10. Maruyama T, Tamofuji T, Endo I, Irie K, Azuma T, Ekuni D. Supplementation of Green tea catechins in dentifrices suppresses gingival oxidative stress and periodontal inflammation. *Elsevier*. 2011; 56 (1): 48-53.
 11. Kurshid Z, Zafar M, Zohaib S, Najeeb S, Naseem N. Green Tea (*Camellia Sinensis*): Chemistry and Oral Health. *The Open Dentistry Journal*. 2016; 11 (10): 166-177.
 12. Committee on Herbal Medicinal Products [Internet] Londres, 12 marzo 2013 [Citado 23 abril 2017]. Disponible en:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_HMPc_assessment_report/2013/04/WC500142248.pdf
 13. Mukherjee M, Bandyopadhyay P, Kundu D. Exploring the role of cranberry polyphenols in periodontitis: A brief review. *Indian Society of Periodontology*. 2014; 18 (2): 136-139.
 14. Feghali K, Feldman M, La V, Santos J, Grenier D. Cranberry Proanthocyanidins: Natural Weapons against Periodontal Diseases. *Journal of agricultural and food chemistry*. 2012; 60 (23): 5728-5735.
 15. La V, Howell A, Grenier D. Cranberry Proanthocyanidins Inhibit MMP Production and Activity. *Biological*. 2015; 88 (7): 627-632.
 16. Rajeshwari H, Dhamecha D, Jagwani S, Patil D, Hegde S, Potdar R et al. Formulation of thermoreversible gel of cranberry juice concentrate: Evaluation, biocompatibility studies and its antimicrobial activity against periodontal pathogens. *Materials science & engineering*. 2017; 8 (3): 928-931.
 17. Lundmark A, Davanian H, Bage T, Johannsen G, Koro C, Lundeberg J. Transcriptome analysis reveals mucin 4 to be highly associated with periodontitis and identifies pleckstrin as a link to systemic diseases. *Nature Scientific Reports*. 2015; 12 (1): 267-279.
 18. Guncu GN, Yilmaz D, Konoen E, Gursoy U. Transcriptional profiling of human smooth muscle cells infected with gingipain and fimbriae mutants of *Porphyromonas gingivalis*. *Nature Scientific Reports*. 2015; 24 (6): 135-142.